

Anti-inflammatory Drugs (解熱鎮痛抗炎症薬)

1、疼痛発現機構

痛みを誘発する刺激は組織の損傷をひき起こすので、侵害刺激 (noxious stimulus) という。

侵害刺激→組織障害→発痛物質 (bradykinin, prostaglandins, serotonin, histamine など)→

自由神経終末→痛覚伝導路

2、発熱機構

視床下部の体温調節中枢がサーモスタットの役割をしている。

外因性発熱物質 (endotoxin など)→白血球やマクロファージへの取り込み→

内因性発熱物質 (interleukin-1 など)の産生→PGE₂→サーモスタットの高温設定→発熱

3、炎症発現機構

炎症性刺激 (火傷、外傷、細菌感染、抗原抗体反応など)→血管透過性亢進期 (histamine, PGs などの

chemical mediators の遊離による紅潮や熱感)→白血球遊走期 (白血球の遊走や血小板の凝集による

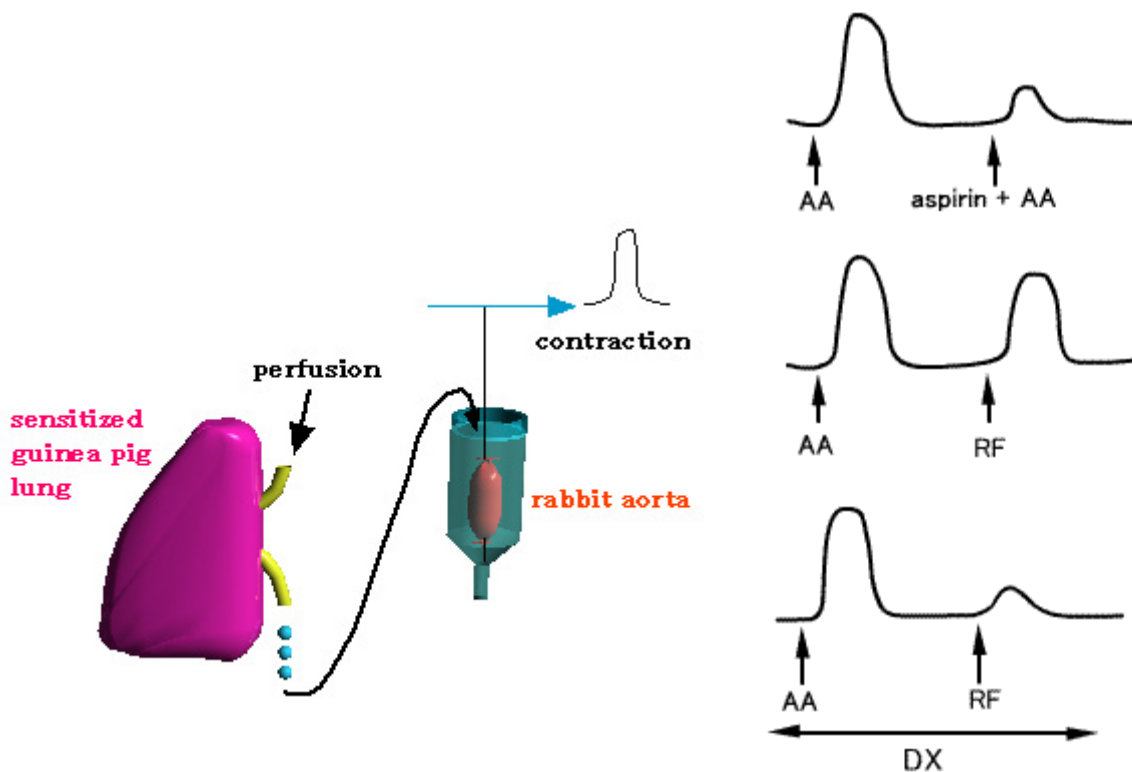
疼痛や腫脹)→細胞増殖期 (単球の浸潤、肉芽形成、血管新生)→治癒あるいは慢性化

4、Chemical mediators について

炎症反応は、血管系の反応、細胞遊走、細胞増殖などの様々な反応が複雑に関与している。

これには化学伝達物質 (chemical mediators) が仲介反応をしている。

chemical mediators 発見の歴史的实验を以下に示す。



(左図)感作したモルモットの肺を摘出し、灌流する。このとき抗原を加えると、ウサギ大動脈を収縮させる物質 (RCS, rabbit aorta contracting substances)が出てくる。RCS は、RCS-releasing factor(RF), histamine, 5-HT, bradykinin などが主成分である。

(右図)ウサギ大動脈の収縮曲線

AA (arachidonic acid) による収縮は aspirin により抑制される。一方、RF による収縮は、DX (dexamethazone) の存在下により抑制される。

1986 年、RF が phospholipase A₂ であることが明らかになった。

5、Anti-inflammatory drugs

A) non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)

構造式はさまざまであるが、解熱、鎮痛、抗炎症の共通作用を持つ。体性痛に有効であるが、内臓痛にはほとんど効かない。抗炎症作用の強さは薬物により大きく異なる。

非ステロイド性抗炎症薬の分類	非ステロイド性抗炎症薬	薬理作用および副作用
サリチル酸	aspirin	下記に記載。
インドール酸誘導体	indomethacin	下記に記載。
	sulindac	prodrug であり、体内で還元されて作用する。
ピラゾロン誘導体	phenylbutazone	抗炎症作用は強く痛風発作や慢性関節リウマチに用いられる。尿酸排泄作用あり、血中半減期が長い。10-45%に副作用が出現する。
	sulpyrine	古くより用いられているピリン系解熱・鎮痛薬であるが、過敏症などのために使用頻度は減少している。
	aminopyrine	sulpyrine と同じ。
プロピオン酸	ibuprofen	慢性関節リウマチなどに抗炎症薬として用いられる。胃腸障害などの副作用が少ない。cyclooxygenase の阻害は可逆的である。
	naproxen	ibuprofen と同じ
	ketoprofen	解熱作用が強い。
フェナム酸誘導体	mefenamic acid	鎮痛作用が強い。激しい下痢を引き起こすことがある。インフルエンザ感染の小児には禁忌。
	flufenamic	鎮痛作用が強い
ヘテロアリル酢酸誘導体	diclofenac	COX 阻害は indomethacin より強い。慢性炎症に対して有効。インフルエンザ脳炎・脳症には禁忌。
	fenbufen	prodrug であるので、胃腸障害は少ない。
チアジン誘導体	piroxicam	indomethacin とほぼ同じ COX 阻害作用を持つ。

パラアミノフェノール誘導体	acetaminophen	解熱・鎮痛作用を持つ。抗炎症作用は弱い。 Rey's 症候群を引き起こさないの、ウイルス感染の小児には aspirin よりも優れている。 過剰投与で重篤な肝障害をきたす。これは、肝臓での P ₄₅₀ で少量の反応性の高い N-水酸化代謝物ができ、glutathione と反応するが、glutathione がなくなると、毒性が出るため。
塩基性抗炎症薬	tiaramide	COX 阻害作用はほとんどないが、鎮痛・解熱・抗炎症作用を示す。
特異的 COX-2 阻害薬	celecoxib meloxicam	COX-2 を選択的阻害することにより、COX-1 阻害で引き起こされる胃腸障害がほとんど生じない。他の作用は、NSAIDs とほとんど同じである。関節リウマチに用いられる。 長期投与で、心筋梗塞と脳梗塞のリスクがある。 IC50 比を比較すると、celecoxib: COX-1/COX-2=375/1、 aspirin: COX-1/COX-2=0.006/1 である。

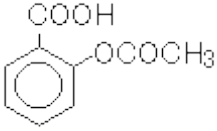
1) acetylsalicylic acid (aspirin)

ヤナギの皮からの salicin が発熱に有効であることが知られていた。

salicin の水解により、glucose、salicylate ができる。

1875 年 Buss が sodium salicylate を合成、1899 年 Nencki が aspirin を合成した。

薬理作用	解説
鎮痛作用	cyclooxygenase (COX) を不可逆的に阻害することにより、PGE ₂ と PGI ₂ を産生抑制し、末梢性に鎮痛効果をしめす。
解熱作用	体温調節中枢における PGE ₂ 産生抑制により解熱をきたす。正常体温は下げない。
抗炎症・抗リウマチ作用	鎮痛作用の5倍の血中濃度が必要。kallikrein 系の chemical mediators を抑制するので、顆粒細胞の障害血管への付着抑制や、lysosome の安定化作用。白血球の遊走を阻害する。
血小板凝固抑制	TXA ₂ の産生抑制により、血小板凝集を抑制する。この効果は8日以上持続する。冠動脈硬化や心筋梗塞の予防効果がある。
尿酸排泄作用	腎尿細管からの尿酸の分泌を促進する。
呼吸	直接、間接的に呼吸を刺激する。酸素消費上昇、呼吸中枢刺激により respiratory alkalosis を起こす。
酸塩基平衡	治療量で respiratory alkalosis を起こすが、腎による代償 (bicarbonate の排泄増) により代償される。中毒量では、子供において、血液 pH の低下 (bicarbonate の減少による) と respiratory および metabolic acidosis を引き起こす。



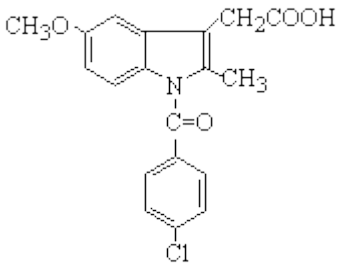
aspirin

aspirin は、COX-1 と COX-2 の両方を阻害するが、COX-1 をより強く阻害する。COX-1 の Ser-530 を acetyl 化することにより非可逆的に活性を阻害する(下図)。

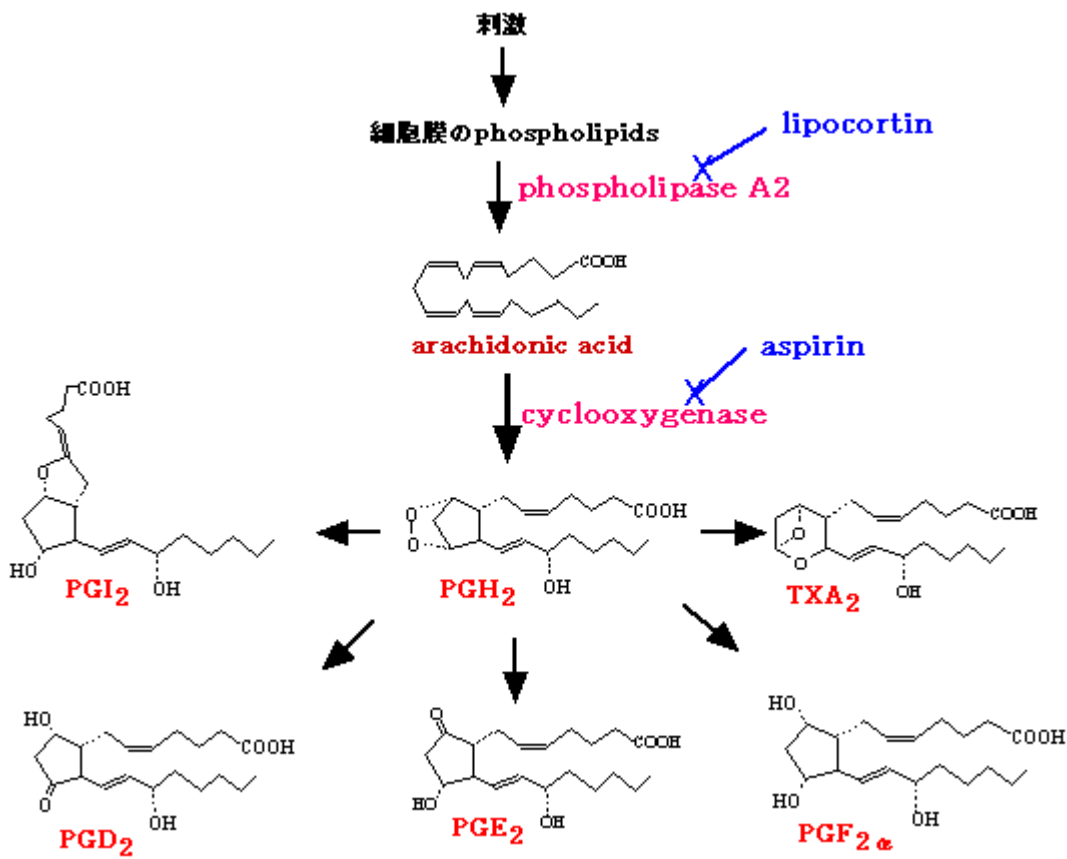
副作用	解説
胃粘膜出血・胃潰瘍	PGE ₂ および PGI ₂ 産生を抑えると胃粘膜の虚血、胃酸分泌の亢進、粘膜保護作用の障害などを引き起こす。
薬物アレルギー	喘息、鼻炎、発疹など。(fenamic や sulindac では 5-10%に出現する)
Rey's syndrome	ウイルス性発熱の小児に用いると、Rey's 症候群(脂肪肝を伴う脳症)を引き起こすことがある。
中枢神経系	大量投与で、頭痛、めまい、耳鳴り、呼吸性アルカローシスなどが生じる。
腎毒性	PGE ₂ および PGI ₂ は、腎血管の拡張作用があり、腎血流量を調節しているので、asprin により、腎障害を引き起こす。

2) indomethacin

強力な COX 阻害薬であり、強い解熱鎮痛・抗炎症作用を持つ。aspirin よりも胃腸障害の頻度は高い。長期連用により角膜混濁がでる。多核白血球の遊走を抑制する。35-50%に副作用あり。



indomethacin

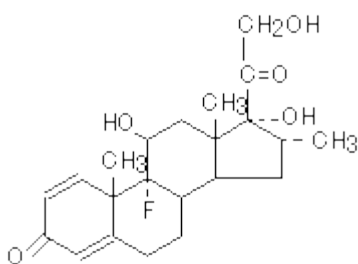


prostaglandins の合成経路と aspirin の作用部位

B) Steroidal anti-inflammatory drugs

1) 薬物

薬物	糖質コルチコイド活性
hydrocortisol	1
prednisolone	2.5
prednisone	3
methylprednisolone	4
triamcinolone	5
betamethazone	20
dexamethazone	20



dexamethazone

2) glucocorticoid の薬理作用

薬理作用	解説
糖新生の増加	血糖値上昇、糖尿病
末梢での糖利用減少	血糖値上昇、糖尿病
脂肪代謝	脂肪沈着、中心性肥満
蛋白異化作用の増加	筋消耗、小児の成長抑制
電解質代謝	血清K低下、血清 Na 上昇
炎症反応の低下	抗体産生低下、細胞性免疫低下、 易感染性
骨異化作用	骨粗鬆症
精神変調	

4) 臨床適応

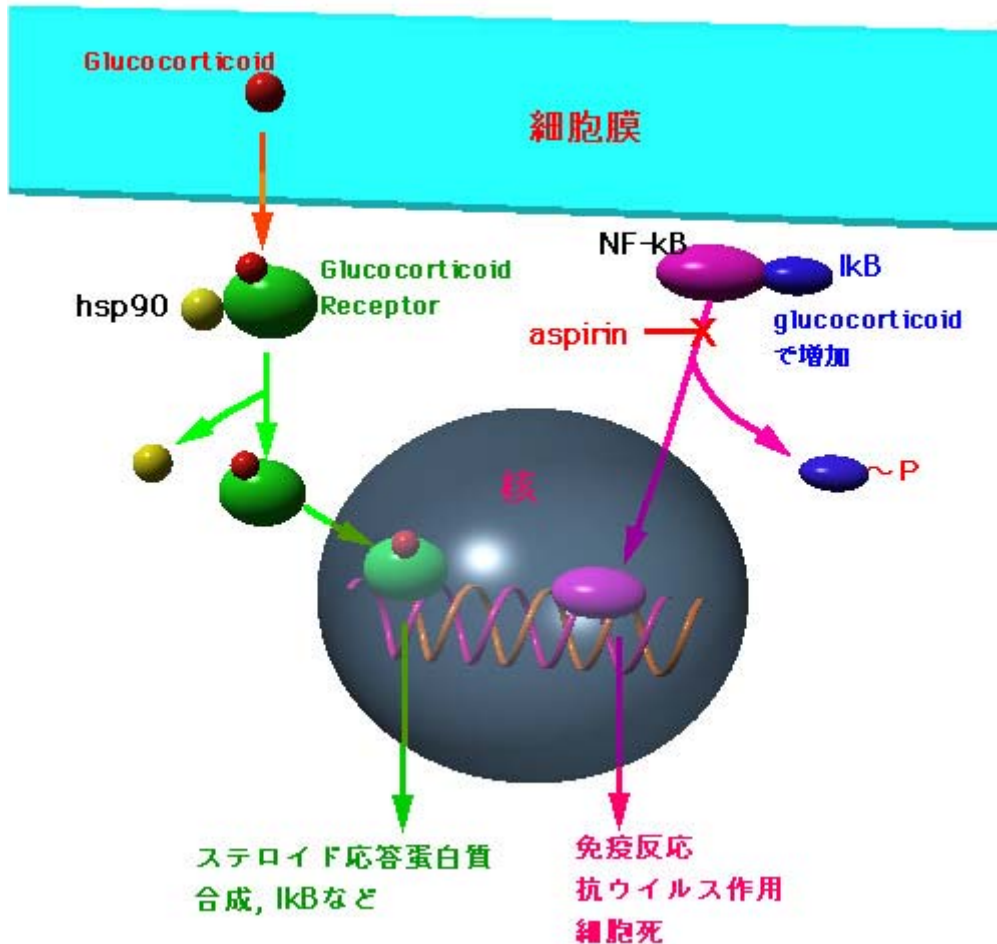
副腎ステロイドによる治療は、ホルモン分泌不全による補充療法以外は、抗炎症作用と免疫抑制作用を目的として用いられることがほとんどで、あくまでも対症療法であり、原因療法ではない。突発性血小板減少性紫斑病、ネフローゼ症候群、気管支喘息発作重積状態、慢性関節リウマチ、白血病などの、アレルギー性疾患、膠原病や悪性腫瘍などに広く用いられる。長期投与の場合は、有効最少量を使用する。副腎ステロイドを急に中止すると、ステロイド離脱症候群を引き起こし、発熱、筋肉痛、関節痛、食欲不振、悪心、ショックなどを引き起こす。

5) glucocorticoid の副作用

副作用	解説
感染症の増悪や誘発	感染に対する血管の反応、白血球やマクロファージの機能低下、抗体産生抑制などによる。
消化性潰瘍	多量の glucocorticoid の治療でよく見られる。
糖尿病・高血糖	多量の glucocorticoid の治療でよく見られる。
血栓、動脈硬化、血管炎	
精神症状	長期の steroid 治療で見られる。多幸感、不眠症、不安感など。
骨折	蛋白異化作用での筋肉の弱化、骨粗鬆症による。
副腎不全	ACTH の分泌抑制による。
ニキビ	
多毛症	
骨粗鬆症	

満月様顔貌	脂肪代謝異常による。
体重増加	

6) glucocorticoid の作用機序



glucocorticoids の作用機序

細胞膜を通過した glucocorticoid は、細胞内の受容体-hsp90 (heat shock protein) 複合体に結合すると、hsp90 が解離し、受容体が核内に転送され、遺伝子のプロモータ領域にある GRE (glucocorticoid response element) に結合し、下流の遺伝子の発現を制御する。Lipocortin は、glucocorticoid で誘導される遺伝子の一つで、phospholipase A2 を阻害し、細胞膜からのアラキドン酸の遊離を阻害し、PG の産生を抑制する。

IκB (NF-κB を抑制している) は、glucocorticoid で増加する。

6、関節リウマチの治療薬 (Antirheumatic drugs)

関節リウマチは、関節を包んでいるの滑膜の炎症が引き金になり、リンパ球や白血球などの免疫細胞が浸潤し、次第に滑膜から軟骨、骨へと炎症が波及し、やがて関節自体を破壊する

疾患である。原因は不明であるが、遺伝的素因やウイルスなどの感染症が絡んだ自己免疫疾患と考えられている。罹患率は人口の0.8%で、全ての年齢に発生する。女性に多く(男:女=1:3)、40歳代に発生のピークがある。

関節リュウマチの初期には免疫調節薬を、症状が進展すると免疫抑制薬や生物学的製剤を用いて、症状を緩和させる。ステロイドや NSAID は、抗リュウマチ薬と併用して、炎症を抑えるのに用いられる。

分類	薬物	作用点および副作用
抗リュウマチ薬		作用発現に1〜3ヶ月かかる。
免疫調節薬	bucillamine	サブプレッサーT細胞比を増加させ、免疫グロブリンやリウマトイド因子活性を低下させる。 D-penicillamine と作用は同じ。
	salazosulfapyridine	T細胞、マクロファージに作用してサイトカインの産生の抑制。
免疫抑制薬	methotrexate	DNA合成阻害により、リンパ急増直抑制。
	leflunomide	ピリミジン合成酵素を阻害する。副作用:過敏症、肝障害。間質性肺炎。
生物学的製剤	infliximab	TNF α と結合し、IL-6の産生抑制やTNF α 産生細胞の傷害を引き起こす。副作用;結核、敗血症などの感染症。 Infusion reaction。過敏症。
	etanercept	
ステロイド	prednisolone など	Steroids の項目参照
NSAID	meloxicam	NSAID の項目参照
	loxoprofen	
	diclofenac	

7、話題

常用量の数倍の acetaminophene (APAP) 投与により、急性肝不全が引き起こされることが知られている。生体異物受容体の CAR (constitutive androstane receptor) が、APAP による肝毒性に関与していることが明らかされた。APAP は、CAR 介して3種の APAP 代謝酵素を誘導するが、CAR ノックアウトマウスでは誘導されない。また、CAR ノックアウトマウスでは、APAP による肝障害が起りにくい。さらに、CAR 活性阻害剤 androstanol-1 投与は、APAP による肝障害を抑制した。

J.Zhang et al., Science, 298, 422, 2002.

誘導型 iNOS による NO 産生と COX-2 によるプロスタグランジンの産生は、炎症反応の主経路である。炎症刺激による、iNOS 合成と COX-2 合成の時間経過が類似しているため、2つの系の関連性を調べた。

iNOS は特異的に COX-2 と結合し、これを S-ニトロシル化することにより、COX-2 を活性化することが分かった。iNOS と COX-2 の特異的結合に関与する部位を明らかにした。2つの酵素の結合を特異的に妨害すると、NO による COX-2 の活性化が阻害された。以上のことより、2つの炎症システムが相乗作用すること、これらの相互作用を抑える抗炎症薬の可能性を報告している。

(F.K.Sangwon et al, Science, 310, 1966, 2005)

(2006/1/27)